



Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en los desenlaces cardiovasculares y en los niveles séricos de lípidos



Oscar M. Muñoz^{a,b,*}, Néstor F. Correa^a, Angélica Higuera^b,
Ángel A. García^{a,b} y Álvaro J. Ruiz^{a,b}

^a Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Epidemiología Clínica y Estadística, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 2 de octubre de 2014; aceptado el 18 de abril de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Tratamiento;
Mortalidad;
Infarto agudo
de miocardio

Resumen

Antecedentes: Las guías internacionales recientes proponen el uso de estatinas como piedra angular del manejo de la dislipidemia en adultos. Sin embargo, no se ha definido con claridad el tratamiento de los pacientes con intolerancia o efectos adversos asociados con estas. Las resinas secuestradoras de ácidos biliares son una alternativa interesante, pese a que la evidencia que avala su uso no ha sido evaluada cuidadosamente.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura en MEDLINE, Embase y en la Biblioteca Cochrane hasta junio de 2013, acerca de artículos publicados en inglés y español, identificando experimentos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes que evaluaran el impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en mortalidad, eventos cardiovasculares, niveles de lípidos séricos y efectos adversos. Se presenta la información de forma descriptiva.

Resultados: Se identificaron cuatro experimentos clínicos aleatorizados y un estudio de cohortes, que incluían 6.833 pacientes. Solo uno de los estudios evaluó el impacto en la mortalidad cardiovascular, evidenciando que no hay diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (RR de 0,76; IC 95% 0,5:1,15), aunque se observó una reducción del 16% en la incidencia de infarto agudo de miocardio (RR 0,84; IC 95% 0,67:1,00). Tres estudios evaluaron cambios en las fracciones lipídicas, los cuales mostraron disminución moderada en los niveles de colesterol LDL, sin percibir diferencias clínicamente significativas en los niveles de colesterol HDL y triglicéridos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: o.munoz@javeriana.edu.co (O.M. Muñoz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.04.010>

0120-5633/© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
Treatment;
Mortality;
Myocardial acute infarction

Conclusión: La evidencia que respalda el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares es limitada y no avala su empleo como terapia de primera línea en pacientes con dislipidemia; no obstante, son una alternativa en pacientes con efectos adversos o intolerancia al manejo con estatinas.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect of bile acid sequestrants on cardiovascular outcomes and seric lipids: A systematic review

Abstract

Background: Recent international guidelines have proposed statins as the corner stone of dyslipidemia management in adults. However it is not clear if they are best option for patients with statin related intolerance or what their adverse effects are. The bile acid sequestrants are an interesting alternative, however its evidence has not been carefully evaluated.

Methods: A search was conducted on MEDLINE, Embase and Cochrane library databases for articles published up to June 2013, limited to Spanish and English language. Randomized clinical trials (RCT) and cohort studies evaluating the impact of bile acid sequestrants on mortality, cardiovascular outcomes, seric lipids and adverse effects were selected. Information was presented in a descriptive way.

Results: Four RCT and one cohort study with aggregate data on 6833 people were included. Just one study evaluated cardiovascular mortality showing no statistically significant difference when compared with placebo, (RR 0.76; 95% CI 0.5:1.15), however there was a 16% reduction on acute myocardial infarction incidence. (RR 0.84; 95% IC 0.67: 1.00). Three studies evaluated seric lipids changes showing a moderate reduction in LDL levels without clinical significant differences on HDL and triglyceride levels.

Conclusions: The evidence supporting bile acid sequestrants use is lacking and not conclusive to recommend its use as first-line therapy in dyslipidemic patients; however, these are an alternative option for patients with statin-related intolerance or adverse effects.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

De acuerdo con el boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Salud publicado en 2013, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en Colombia, y ha venido en continuo crecimiento durante la última década¹, realidad compartida tanto con países desarrollados como con otros en vía de desarrollo². Como parte de las estrategias de control se han intensificado y aunado esfuerzos para controlar los principales factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad³.

Recientemente, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC) publicaron las Guías para el tratamiento del colesterol sanguíneo con miras a reducir el riesgo ateroesclerótico cardiovascular en adultos⁴, en las que propusieron a las estatinas como el pilar fundamental del tratamiento farmacológico de las dislipidemias en la población adulta. Sin embargo, algunos grupos de pacientes presentan intolerancia o efectos secundarios que obligan a suspender dicha terapia o hay quienes no logran reducciones significativas en las fracciones lipídicas, de modo tal que se impacta de manera negativa el riesgo de presentar desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares.

Una de las opciones terapéuticas con la que se cuenta en este escenario clínico son las resinas secuestradoras de ácidos biliares (RSAB), que incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam. Su mecanismo de acción estriba en la formación de un compuesto inabsorbible que termina siendo excretado por la materia fecal, lo que disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares, propiciando a su vez una cadena de retroalimentación positiva para la producción de nuevos ácidos biliares a partir de colesterol LDL. El hepatocito depletado de colesterol LDL, termina por expresar receptores para capturar LDL, proceso que finalmente conlleva la reducción de LDL plasmático⁵⁻¹⁰.

A pesar de que durante varias décadas las RSAB han estado disponibles como parte de las opciones terapéuticas para el manejo de la dislipidemia, la evidencia que avala su uso nunca ha sido sintetizada y evaluada de forma sistemática. Esta publicación constituye la primera revisión sistemática de la literatura que evalúa el impacto de las RSAB en los desenlaces cardiovasculares y en los niveles séricos de lípidos.

El estudio fue desarrollado inicialmente como parte de la «Guía colombiana para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la dislipidemia en pacientes colombianos mayores de 18 años»¹¹. Conocer

esta evidencia es fundamental a la hora de definir el papel real de estos medicamentos en el manejo de la dislipidemia en pacientes adultos, tanto en prevención primaria como secundaria.

Materiales y métodos

Búsqueda de la literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de hallar artículos relevantes, incluyendo las bases de datos MEDLINE (Pubmed), EMBASE, y la base de datos de la colaboración Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled trials), desde la iniciación hasta junio de 2013. Los términos de búsqueda incluyeron: hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, colesvelam, colestipol y colestiramina, tanto en texto libre como en términos MeSH. Se restringió la búsqueda a publicaciones en inglés o español, y adicionalmente se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos identificados.

Selección de los estudios

Los artículos hallados se incluían en la revisión sistemática de la literatura si cumplían los siguientes criterios: pacientes mayores de 18 años que cursaran con dislipidemia, con o sin enfermedad cardiovascular incluyendo ataque cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable o enfermedad arterial periférica; que recibieran alguna de las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol o colesvelam) por lo menos durante un periodo de 24 semanas, comparando su uso contra placebo o dieta. Se incluyeron tanto estudios de cohortes como experimentos clínicos aleatorizados. Los experimentos clínicos debían contar con un mínimo de 50 pacientes en cada brazo de tratamiento y evaluar al menos uno de los desenlaces del estudio. Los desenlaces primarios fueron mortalidad de causa cardiovascular e incidencia de infarto agudo de miocardio o ataque cerebrovascular; también se incluyeron cambios en las fracciones lipídicas, adherencia a la terapia e incidencia de efectos adversos.

Se descartaron estudios que incluyeran pacientes con dislipidemias familiares, VIH u otras inmunodeficiencias, y pacientes con enfermedad renal crónica en cualesquiera de sus estadios. La selección de los estudios se hizo de forma pareada y estuvo a cargo de dos investigadores (AH y NC); las discrepancias fueron resueltas por consenso, contando con la opinión de un tercer investigador (OM).

Extracción de los datos y evaluación de calidad

Como se expresó, los datos fueron extraídos independientemente por dos investigadores (NC y AH), utilizando un formato estandarizado. Las discrepancias fueron resueltas por consenso, con la intervención de un tercer investigador (OM). Los investigadores recolectaron los siguientes datos para cada estudio: diseño del estudio, tamaño de la muestra, características basales de la población, medicamento utilizado y dosis, duración del seguimiento, resultados en los desenlaces. Cuando se trató de un experimento clínico el

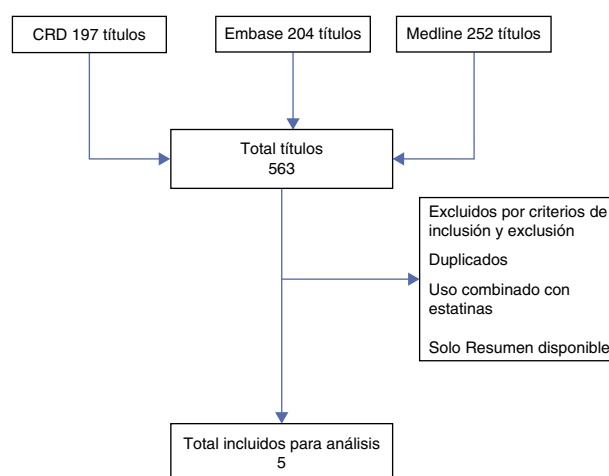


Figura 1 Flujograma de estudios incluidos para el análisis.

estimativo de resumen utilizado fue el riesgo relativo (RR), y para los estudios de cohorte se utilizó la razón de disparidad (OR). En los casos en que se disponía de más de un estudio publicado sobre la misma población se seleccionó el más reciente; a pesar de ello, se revisaron los artículos complementarios en busca de datos adicionales.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se hizo a través de los cuestionarios propuestos por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50)¹², mediante formatos diferenciales según el diseño (estudios de cohorte o experimentos clínicos aleatorizados). Lo anterior estuvo de acuerdo con las recomendaciones de la «*Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica y evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social colombiano*»¹³. Los resultados de esta evaluación permitieron clasificar los estudios en alto, moderado o bajo riesgo de sesgo.

Análisis estadístico

Se planeó la recolección de los RR o las OR (para los estudios de cohorte) y de la reducción absoluta de riesgo, reportados en cada estudio para los desenlaces primarios, y la diferencia de medias para los cambios en el perfil lipídico, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Adicionalmente, se planeó la evaluación de la heterogeneidad usando el estadístico I^2 . Con estos datos se planeó resumir la información contenida en los experimentos clínicos aleatorios, mediante un modelo de efectos aleatorios, considerando la evaluación de múltiples moléculas que podrían conferir heterogeneidad a los datos. Estos, a su vez, se procesaron con el programa estadístico RevMan versión 5.3.5, sugerido por la Colaboración Cochrane.

Resultados

De los 563 títulos identificados se seleccionaron 5¹⁴⁻¹⁸ que incluían 6.833 pacientes. Cuatro de estos estudios correspondieron a experimentos clínicos controlados¹⁴⁻¹⁸ y uno a un estudio de cohortes¹⁹ (fig. 1). Dos de los estudios correspondían a una misma población en la que usa-

Tabla 1 Características de los estudios incluidos para el análisis del uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares vs. placebo

Grupo de estudio	Medicamento	N intervención	N placebo o intervención usual	Edad. Media (DE), años	Indicación	Dosis	Tiempo de uso	Calidad
Davidson 2010	Colesevelam	255	Cohorte	56,4 (11,6)	Prevención primaria	1,75 a 3,75 g/día	50 semanas	+
Rifkind 1986	Colestiramina	1906	1900	35-59 (media 47,9)	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años	+
Gordon 1986	Colestiramina	1906	1900	35-59	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años	+
Dorr 1978	Colestipol	1149	1129	50,6 hombres, 57,1 mujeres, global 53,9	Prevención mixta (26,5% de pacientes con eventos previos)	15 g/día	1 a 3 años	+
Insull 2001	Colesevelam	400	94	56 (12)	Prevención mixta	2,3 a 4,5 g/día	24 semanas	+

* La evaluación de calidad se presenta de acuerdo con la propuesta de SIGN, con base en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de buena calidad con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad intermedia con control parcial del potencial de sesgos.

ron como intervención colestiramina^{14,15}, en dos se utilizó colesevelam^{16,17} y en uno colestipol¹⁸.

Las características de los estudios se muestran en la [tabla 1](#). Los estudios más grandes^{14,15} fueron publicados antes de 1990, fecha en la que aún no estaban disponibles las estatinas. Todos ellos incluyeron población de prevención primaria y dos incluyeron adicionalmente una proporción de pacientes con eventos previos^{17,18}. El tiempo de seguimiento estuvo en el rango entre 24 semanas y 10 años.

Todos los estudios tuvieron riesgo moderado de sesgo de acuerdo con la evaluación efectuada con los cuestionarios propuestos por SIGN. Las principales limitaciones detectadas fueron falta de cegamiento a los evaluadores^{16,17} y alta tasa de pérdidas al seguimiento^{14,15,17}.

Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los desenlaces primarios evaluados fueron el impacto en la mortalidad y en las frecuencias de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. El estudio de Dorr¹⁸ fue el único que evaluó cambios en la mortalidad, mostrando una disminución no estadísticamente significativa (RR de 0,76; IC 95% 0,5;1,15). El impacto de la colestiramina en la incidencia de infarto agudo de miocardio fue evaluado en el estudio de Rifkind¹⁴, *The Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*, el más grande realizado con RSAB. Fue publicado en 1986 e incluyó 1.906 pacientes que recibieron colestiramina y 1.900 a quienes se les suministró placebo, en un seguimiento entre 7 y 10 años. Se demostró una reducción en la incidencia de infarto agudo de miocardio del 16% (RR 0,84; IC 95% 0,67: 1,00) ([tabla 2](#)). Ningún estudio publicado ha evaluado el impacto de las RSAB en la incidencia de accidente cerebrovascular.

Fracciones lipídicas y efectos adversos

Tres estudios reportaron cambios en los niveles de colesterol LDL^{14,16,17}. Todos detectaron disminución en los niveles de colesterol LDL con la intervención, en el rango entre 21 y 28 mg/dl. En cuanto a los niveles de colesterol HDL, los resultados también tuvieron tendencias similares, ya que los tres estudios¹⁵⁻¹⁷ determinaron que no hubo variaciones clínicamente significativas, con un aumento máximo de 5,7 mg/dl reportado en el estudio de Davidson. Por último, tres estudios más¹⁶⁻¹⁸ presentan la información sobre el cambio en los niveles de triglicéridos y todos demuestran un aumento clínicamente no significativo en rangos entre 2 y 9,7 mg/dl. Cabe resaltar que no fue posible hacer un metaanálisis de la información puesto que los estudios originales no reportaron los intervalos de confianza. En la [tabla 3](#) se presenta la información contenida en los estudios acerca de los cambios en las fracciones de perfil lipídico.

En cuanto a efectos adversos, tres estudios¹⁷⁻¹⁹ evaluaron este desenlace y reportaron constipación como el efecto adverso más frecuente ([tabla 4](#)). La adherencia al medicamento solo se evaluó en un estudio de cohorte¹⁷, en el que se mostró que el uso de este medicamento era bien tolerado, con una adherencia muy similar a la reportada para el placebo (OR 0,94; IC 95% 0,89-0,99) ([tabla 4](#)).

Tabla 2 Impacto de las RSAB en mortalidad cardiovascular e infarto agudo de miocardio

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en grupo intervención/control	Eventos en grupo intervención/control n (%)	Tamaño del efecto RR
Rifkind 1986 ECA	Colestiramina	IAM	1906/1900	155 (8,3%)/187(9,8%)	0,84 IC 95% (0,67; 1,00)
Dorr 1978 ECA	Colestipol	Muerte cardiovascular	1149/1129	37 (3,2%)/48 (4,2%)	0,76 IC 95% (0,5; 1,15)

ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

Tabla 3 Impacto de las RSAB en las fracciones lipídicas

Desenlace	Referencia/tipo de estudio	Intervención	Lípidos al inicio de la intervención (resina+ dieta)/control (dieta) mg/dl	Diferencia de medias mg/dl
Colesterol LDL	Rifkind (1986) ECA	Colestiramina	218/219	-21,9 mg/dl
	Insull (2001) ECA	Colesevelam	158/155	-21,2 mg/dl
	Davidson* (2010) cohorte	Colesevelam	186	-28 mg/dl
Colesterol HDL	Gordon (1986) ECA	Colestiramina	43,9/44	1,3 mg/dl
	Insull (2001) ECA	Colesevelam	48,5/52	0 mg/dl
	Davidson* (2010) cohorte	Colesevelam	49,5	5,7 mg/dl
Colesterol total	Rifkind (1996) ECA	Colestiramina	291,5/291,8	-26 mg/dl
	Insull (2001) ECA	Colesevelam	243/242	-18,7 mg/dl
	Davidson* (2010) cohorte	Colesevelam	270	-19 mg/dl
	Dorr (1978) ECA	Colestipol	318/310	-30 mg/dl
Triglicéridos	Insull (2001) ECA	Colesevelam	158,7/171	7 mg/dl
	Davidson* (2010) cohorte	Colesevelam	145	9,7 mg/dl
	Dorr (1978) ECA	Colestipol	228,5/192,1	2 mg/dl

ECA: experimento clínico aleatorizado.

* Para el estudio de Davidson se presenta la diferencia de medias respecto al promedio de los valores al ingreso de los pacientes a la cohorte.

Discusión

De acuerdo con la evidencia disponible en la actualidad y con las guías internacionales recientes^{4,6}, resulta claro que las estatinas son los medicamentos de primera línea en el tratamiento de la dislipidemia en adultos. Las guías de la ACC/AHA⁴ proponen considerar el uso de las RSAB al mismo nivel que otros grupos de medicamentos hipolipemiantes, como ezetimibe, ácido nicotínico y fibratos, dejando al

clínico la decisión de cuál usar en caso de contraindicación o intolerancia a las estatinas.

La actual es la primera revisión sistemática de la literatura que evalúa de forma rigurosa la evidencia disponible en cuanto a los efectos del uso de las RSAB, denotando las serias deficiencias de la evidencia que avala su uso. El primer inconveniente radica en la antigüedad de los estudios clínicos disponibles, que se asocia con limitaciones importantes en la aplicabilidad de los datos. Un ejemplo es el

Tabla 4 Adherencia y efectos adversos asociados al uso de RSAB

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control;	Eventos grupo intervención/control n/(%)	Tamaño del efecto
Insull (2001) ECA	Colesevelam	Adherencia	400/90	358 (89,5%)/86(95%)	OR 0,94 (IC 95% 0,89-0,99)
Insull (2001) ECA	Colesevelam	Constipación	400/94	50 (12,5%)/7 (7,44%)	RR 1,68 (p:0,16)
Dorr (1978) ECA	Colestipol	Constipación	1149/1129	91 (7,9%)/28 (2,44%)	RR 3,27 (p:0001)
Davidson (2010) cohorte	Colesevelam	Constipación	255	42 (16,4%)*	NA

ECA: experimento clínico aleatorizado; NA: no aplica; OR: razón de disparidad; RR: riesgo relativo.

* Para el estudio de Davidson se presenta solo el número de eventos y porcentaje para el grupo de pacientes que recibieron colesevelam.

estudio publicado por Rifkind en 1986¹⁴, que es adicionalmente el más grande y significativo de los estudios que han evaluado las RSAB en el manejo de la dislipidemia. Este dio un giro histórico a la enfermedad cardiovascular al mostrar que la disminución en los niveles de las fracciones lipídicas sanguíneas atenuaba la probabilidad de eventos cardiovasculares de origen aterotrombótico (específicamente de infarto agudo de miocardio). Sin embargo, es difícil evaluar sus resultados a la luz de los conocimientos actuales dado que ahora se dispone de múltiples intervenciones adicionales no existentes previamente, como estatinas y medicamentos antitrombóticos y antiplaquetarios. En esa población sin esos nuevos medicamentos era más sencillo demostrar cambios significativos, ya que les faltaban intervenciones que ahora son rutinarias.

Otra limitación de la evidencia disponible está dada por el pobre reporte de estos estudios, que no presentan los resultados en profundidad, lo que impide hacer un metaanálisis de la información y, por tanto fortalecer los estimativos del tamaño del efecto en las fracciones lipídicas.

Es importante resaltar que si bien la actividad hipolipemiente de las RSAB es modesta, son medicamentos con perfil de seguridad apropiado y altas tasas de adherencia. En vista de que no pasan a la circulación sistémica, los principales efectos adversos de las RSAB son gastrointestinales, entre los cuales sobresale el estreñimiento²⁰. Su perfil de seguridad se ha comprobado en pacientes embarazadas²¹, en quienes no solo se usan como hipolipemiantes, sino como depuradoras de medicamentos fetotóxicos como metotrexate y leflunomida²².

Teniendo en cuenta la información presentada, el grupo desarrollador de la «*Guía Colombiana para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la dislipidemia en pacientes colombianos mayores de 18 años*»¹¹, concluyó que la evidencia actual no apoya el uso de las RSAB como medicamentos de primera línea en el tratamiento de la dislipidemia, mientras que se propone su uso solamente cuando se han presentado efectos adversos serios que limiten la terapia con estatinas o cuando haya verdadera intolerancia a las mismas. Adicionalmente, son una alternativa interesante en mujeres embarazadas que requieran tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de la Protección Social y COLCIENCIAS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ministerio de la Protección Social. Informe sobre la situación de salud en Colombia -Indicadores de salud 2013. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2013.
- Mendis S, Puska P, Norrving B, editores. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115(9):1067-74.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;63(25):2889-934.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
- Executive summary of the third report (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2013;285(19):2486-97.
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2013;8(3):205-10.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Gupta A, Guyomard V, Zaman MJS, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther*. 2010;27(6):348-64.
- Muñoz O, García A, Fernández D, Higuera A, Ruiz A, Aschner P, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Méd Colomb*. 2014;39(S2):1-39.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgo (Escocia); 2011.
- Carrasquilla G, Pulido A, Mieth K, Muñoz O, Hozz A, Guerrero R. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Centro de Estudios e Investigaciones en Salud (CEIS); 2012.
- Rifkind BM. The lipid research clinics coronary primary prevention trial. *Drugs*. 1986;31 Suppl 1:53-60.
- Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74(6):1217-25.

16. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1893-900.
17. Insull W, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(10):971-82.
18. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients - effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis.* 1978;31(1):5-14.
19. Davidson MH, Donovan JM, Misir S, Jones MR. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colesevelam in adults with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(5):305-14.
20. Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol [Internet].* 2007 Mar 19 [consultado 2 Feb 2015];99(6A):47C-55C. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368279>
21. Rutherford JD. Maternal heterozygous familial hypercholesterolemia and its consequences for mother and child. *Circulation [Internet].* 2011 Oct 11 [consultado 2 Feb 2015];124(15):1599-601. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986772>
22. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum [Internet].* 2010 May [consultado 2 Feb 2015];62(5):1494-503. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3633589&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.